

*Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Frankfurt am Main  
(Direktor: Professor Dr. R. Geißendörfer)*

**Über die kongorubinsol-schützende Qualität  
im Harn und ihre Beziehung zum  
spezifischen Gewicht des Harnes  
bei verschiedenen  
normalen und krankhaften Zuständen**

**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johann - Wolfgang - Goethe - Universität  
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von  
**Helmuth W. Schmidt**  
aus Heldenbergen

Frankfurt am Main 1955



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547418\\_0024](https://archive.org/details/IA41547418_0024)

*Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Frankfurt am Main  
(Direktor: Professor Dr. R. Geißendörfer)*

**Über die kongorubinsol - schützende Qualität im Harn  
und ihre Beziehung zum spezifischen Gewicht des Harnes  
bei verschiedenen normalen und krankhaften Zuständen**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von

**Helmuth W. Schmidt**

aus Heldenbergen

Frankfurt am Main 1955

1. Referent: Professor Dr. med. U. Graff

2. Referent: Professor Dr. med. K. Felix

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1955



Im Harn findet man eine große Anzahl von organischen und anorganischen Substanzen in einer Lösung, die dadurch ungewöhnlich wird, daß sie bezüglich der verschiedenen Lösungspartner häufig viel konzentrierter ist, als es die Löslichkeit dieser Substanzen in Wasser gestatten würde. Außerdem finden sich im Harn nebeneinander gerade solche Stoffe in hohen Konzentrationen, die besonders geeignet wären, miteinander einen schwerlöslichen oder sogar unlöslichen Niederschlag zu bilden. Trotzdem ist der normale, frischgelassene Harn klar und hat kein Sediment aufzuweisen.

In den Harnwegen kommt es unter normalen Verhältnissen nicht zu einer Ausscheidung von festen Bestandteilen. Es sind aber in der Gegenwart Harnkonkremente recht häufig geworden. Zahlreiche Menschen haben immer wieder unter stets sich neubildenden Harnkonkrementen zu leiden.

Für die wissenschaftliche Medizin war der Harn schon seit altersher eine überaus interessante Flüssigkeit. Zu allen Zeiten hat man aus der Farbe, der Beschaffenheit, dem Geruch und dem Sediment des Harnes diagnostische Rückschlüsse auf Art, Verlauf und Heilungsaussichten verschiedenster Krankheiten gezogen. So schreibt beispielsweise *Lichtwitz* (1) über das Vorkommen von Harnsteinen in der Geschichte der Menschheit: „Seit den ältesten Zeiten der Menschheit und der Medizin haben die Harnsteine und namentlich die Steine in der Harnblase ein besonderes Interesse erweckt. Es ist bekannt, daß die bis zum Jahre 5867 v. Chr. hinaufreichenden ägyptischen Dynasten an Steinbeschwerden gelitten haben. *Meckel von Helmsbach* (2) äußerte im Jahre 1856 die Vermutung, daß die genauere anatomische Untersuchung der die Eingeweide der Mumien enthaltenden Kanopen vielleicht die Steinkrankheit bis auf höchstes Alter hinaufführen würde, und wirklich hat im Jahre 1901 *Eriot Smith* (3) in einer 7000 Jahre alten Mumie in einem ägyptischen Dorf, El Alma genannt, Harnsteine gefunden. Bereits Hippokrates und Galen haben sich mit den Harnsteinen eingehend beschäftigt, und schon zu jener Zeit, ganz deutlich aber im vorigen Jahrhundert, das eine sehr bedeutende Literatur über die Harnsteine hervorgebracht hat, waren die Probleme und Streitfragen dieselben, die uns auch heute noch beschäftigen. Harnsteine wurden nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Schweinen, Pferden, Rindern, Hunden, Hasen, bei der wilden Katze, bei Fischen, der Boa Constrictor, Kröten und Schildkröten *Ebstein* (4) und vor allem bei Ratten gefunden. Die Häufigkeit der Harnsteine ist regionär ganz außerordentlich verschieden, sie scheint auch starken zeitlichen Schwankungen zu unterliegen *Lichtwitz* (1). Seit langer Zeit sind bestimmte Gegenden und auch kleinere eng begrenzte Bezirke für das häufige Vorkommen von Harnsteinen bekannt. So gibt es im westlichen Asien viel Urolithiasis, im östlichen steinarmen Asien bildet die Stadt Kanton und ihre Umgebung eine harnsteinreiche Insel. Ebenso verhält sich Altenburg, die Gegend zwischen

München und Landshut, die Schwäbische Alb in dem sonst relativ steinarmen Deutschland. Viele Steine gibt es im Zentrum Rußlands, besonders im Wolgagebiet, in einzelnen ungarischen Bezirken und auch in England, hier in den südlichen und östlichen Distrikten, und auch in Schottland, außerdem in Italien. In Afrika sind Mauritius, Réunion und namentlich Ägypten Steinländer *Lichtwitz* (1). In Holland sind Harnsteine früher häufig gewesen, jetzt seltener geworden *Senator* (5), während in der Schweiz der entgegengesetzte Verlauf beobachtet wird *Suter* (6). Wie bereits *Hirsch* (7) festgestellt hat, hat die geographische Verbreitung der Harnsteine keine Beziehung zu Bodenbeschaffenheit und Klima. Die Häufigkeit der Steine in Ägypten ist die Folge der Bilharzia-Krankheit *Lichtwitz* (1), im übrigen sind die Bedingungen der ungleichen geographischen Verbreitung gänzlich unbekannt. Nicht ohne Bedeutung für die Einsicht in diese interessante Frage ist die sichergestellte Tatsache, daß in Gebieten mit endemischem Steinvorkommen mindestens die Hälfte der Befallenen, in manchen Statistiken bis zu 85% Kinder unter 16 Jahren sind, und zwar vorwiegend Kinder aus den ärmeren Bevölkerungsschichten. Im Gegensatz dazu finden sich in solchen Gegenden, in denen die Steine nur sporadisch vorkommen, vorzugsweise ältere Männer als Steinträger (*Lichtwitz* (1). Das Alter der Steinträger und damit die Lebenszeit, in der sich Steine bilden, ist, wie es sich aus der verschiedenen geographischen Verbreitung der Steine ergibt, kaum so summarisch anzugeben, wie es *Meckel von Helmsbach* (2) tut, indem er sagt, daß die Urolithiasis vorzugsweise eine Krankheit der Kinderjahre sei. Spätere Beobachtungen differieren nach dem Sitz der Steine. So schreibt *Senator* (5), daß die Nierensteine am häufigsten in einem Alter von 30—60 Jahren sind, während Blasensteine im frühen Kindesalter verhältnismäßig häufig vorkommen und auch nach dem 50. Lebensjahr eine steigende Frequenz haben. Die Statistik von *Nakano* (8) bestätigt diese Angaben. Man nimmt meistens an, daß die Steinbildung im Kindesalter auf den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen zurückgeht *Lichtwitz* (1). *Nakano* (8) findet aber unter 45 Fällen zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr 16 Oxalatsteine, 10 Uratsteine und 15 Steine aus gemischter Substanz. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß im Kindesalter eine allgemeine Bedingung wirksam sein muß. *Racjik* (9) führt in seinen Studien über die Nephrolithiasis in Dalmatien die Nierensteine der Säuglinge auf enorme Flüssigkeitsbeschränkung der Kost bei einem heißen Klima zurück. Harnsteine sind beim männlichen Geschlecht sehr viel häufiger als beim weiblichen. Dieses Verhältnis besteht bereits im Kindesalter. *Bokay* (10) fand unter 1621 steintragenden Kindern nur 4% Mädchen. Die Annahme, daß die weitere und kürzere weibliche Harnröhre für den Abgang von Konkrementen günstigere Bedingungen biete *Senator* (5), scheint keine befriedigende Erklärung zu sein. Es ist nichts davon bekannt, daß bei Frauen häufiger kleine Konkreme oder auch nur Konkrementanlagen zur Ausscheidung kommen. Es ist aber sicher, daß die Harnröhre des Mannes bei normalen anatomischen Verhältnissen die Nierensteine, die nach einem Kolikanfall in die Blase gelangt sind, ohne Schwierigkeiten passieren läßt *Lichtwitz* (1). Seit langem besteht die Ansicht, daß die Harnsteine hereditär und familiär vorkommen, besonders in Familien, in denen die Gicht heimisch ist. Sydenham hat selbst an Gicht und Urolithiasis gelitten *Lichtwitz* (1). Erasmus schreibt an Thomas Morus: „Du hast Nierensteine und ich die Gicht, wir haben zwei Schwestern geheiratet.“ (*Charkow* zitiert nach *Lichtwitz*.) Bei einer auf das Verhalten des Purinstoffwechsels gerichteten Definition der Gicht kann man nicht daran zweifeln, daß eine verwandtschaftliche Beziehung zwischen den beiden Affektionen besteht.

Das erscheint sonderbar, da bei der Gicht die Harnsäurekonzentration des Harnes im Vergleich zum Normalen niedrig ist. Der Gichtkranke hat aber eine sehr starke Neigung zur Bildung von Harnsedimenten, von Harnsäure und Mononatriumurat und ebenfalls zu Calciumoxalatkristallen.

### Die Arten der Harnsteine:

Die Benennung der Steine erfolgt, da es im chemischen Sinne reine Steine nicht gibt, nach den vorherrschenden Bestandteilen.

1. Uratsteine, 2. Oxalatsteine, 3. Phosphatsteine, 4. Cystinsteine, 5. Carbonatsteine, 6. Xanthinsteine, 7. Indigosteine, 8. Eiweißsteine.

Der wichtigste Punkt für die Steinbildung ist die Entstehung der Steinkerne. Endogene Steinkerne enthalten kristallines Material meistens in radiär-konzentrischer Struktur. *Lichtwitz* (1) Sehr große Aufmerksamkeit verdient nun die von den älteren Forschern wie *Krüche* (12), *Ultzmann* und *Orth* (13) erwiesene, von *Lichtwitz* (1) und *Posner* (14) gewürdigte Tatsache, daß in den Harnsteinen mit Ausnahme der Cystinsteine die Kristalle nicht in denselben Formen auftreten wie in den Harnsedimenten. Es ist also nicht allgemein richtig, in der Steinbildung nichts anderes zu sehen als eine Anhäufung von Sediment, und es ist sicher ganz unzutreffend zu meinen, daß das Wachstum der Steine durch Anlagerung von Sediment stattfindet *Lichtwitz* (1).

Ein sehr schönes Beispiel für die Kernbildung beim Menschen ist der Harnsäureinfarkt des Neugeborenen. Er besteht nach *Lubarsch* (15) aus bald langen, bald kürzeren wulstförmigen, bei durchfallendem Licht dunkelbläulich bis grauschwarz erscheinenden Klumpen, die die erweiterten Sammelröhrchen ausfüllen und sich zusammengesetzt zeigen aus größeren und kleineren Kügelchen, an denen man bei stärkerer Vergrößerung meist eine zentrale radiäre Streifung, konzentrische Schichtung der Ränder erkennen kann. Diese Mikrolithen haben wie alle konzentrischen Konkrementbildungen ein feines Eiweißgerüst. *Lubarsch* (15) hat in einigen Kanälchen der Rinde von Harnsäureinfarktnieren fast immer Eiweißausscheidung gesehen. Im Mikrolithen ist Gerüstsubstanz mit dem versteinernden Material so verbunden, daß die Bildung der äußeren Gestalt (Kugel) und die konzentrische Schichtung durch das Kolloid erfolgt (*Lichtwitz* (1)). Die häufigste Art des Steinkernes besteht aus einer Gruppe von Mikrolithen. Daneben spielen in den Harnwegen auch Körper mit fremder Oberfläche der verschiedensten Art, die von außen in die Blase hineingelangt oder vom Nierenbecken abwärts wandernd entstanden sind, eine Rolle. Zu letzteren rechnet *Posner* (14) in erster Linie die Nubekula des Harnes, die ja bekanntlich ein Fällungsprodukt der geringen, auch im normalen Harn vorhandenen Eiweißmengen und eiweißfällenden Stoffe, wie Chondroitinschwefelsäure, Nukleinsäure usw. darstellt *Mörner* (16). Diese Nubekula ist eine Ablagerungsstätte für Kristalle *Posner* (14). Das Prinzip ihrer Entstehung ist wahrscheinlich für die Bildung der Gerüstsubstanz von Bedeutung *Lichtwitz* (1). Es zeigt, daß der normale Harn gerinnungsfähige Stoffe enthält und lenkt die Aufmerksamkeit auf die Bedingungen, die eiweißfällend wirken. Vielleicht spielt die Chondroitinurie eine Rolle neben den zweifellos wirksamen physikalischen Einflüssen *Lichtwitz* (1).

Die Frage bezüglich der Harnsteinbildung um Steinkerne geht nun dahin, ob in erster Linie Kristalloide oder Kolloide oder beide gleichzeitig die Lage um den Steinkern herum bilden.

Schade (17) ist der Meinung, daß eine Kolloid- und Kristalloidfällung gleichzeitig eintritt. Er führt als eine Stütze seiner Auffassung Beispiele aus der anorganischen Natur wie z. B. die Lothringer Rogensteine und die Karlsbader Erbsensteine an, die als gefällte Kolloide Eisenoxydhydrat bzw. Kieselsäure und als Kristallbestandteil Kalzium-Karbonate enthalten.

Posner (14) weist darauf hin, und bereits Meckel von Helmsbach (2) hat die Zusammengehörigkeit dieser Vorgänge betont, daß im Tierreich harte Gebilde so gebaut werden, daß in präformierte Lagen organischer Substanz Kalksalze eingelagert werden. Ich zitiere: „So entsteht die Schale der Muscheln; die Epidermiszellen des Mantels sondern eiweißartige Sekrete ab, die durch kristallinen Kalk steinhart werden. So imprägniert sich die ursprünglich albuminöse Schale des Vogeleies im Eileiter mit Kalksalzen, so ist der Vorgang bei der Verknöcherung der Fischschuppen und genau so bei der Bildung derjenigen Formationen, in denen wir die physiologischen Vorbilder der pathologischen Konkreme erblicken dürfen, bei den durch das ganze Tierreich verbreiteten Otholithen.“ Auch die einzigartige Entstehung von normalen Konkretionen im menschlichen Körper, diejenige der Prostatakörperchen, vollzieht sich nach demselben Gesetz, nur daß hier das Konkrement überhaupt auf der kolloidalen Stufe stehenbleiben kann, und eine Inkrustation mit Kristalloiden überhaupt nicht zu erfolgen braucht Lichtwitz (1) und Posner (14).

Lichtwitz (18) hat darauf hingewiesen, daß die pathologische Verkalkung fast immer Bezirke gefällten Kolloidmaterials, hyaline Degeneration, Nekrose, Verkäsung usw. betrifft, daß für die physiologische Verkalkung vielleicht ähnliche, wenn auch für die morphologische Betrachtung weniger deutliche Veränderungen der kolloidalen Struktur des Knorpels angenommen werden dürfen, und daß für die Konzentrationsherde des Mononatriumurates in den Gichttophi derselbe Modus wirksam ist. Das physikalisch-chemische Prinzip dieser Versteinerung besteht nun darin, daß Stoffe aus einer kolloidgeschützten übersättigten Lösung in Bezirken ohne Kolloidschutz, in die hinein sie diffundieren können, ausfallen. Da durch den Übergang in den Bodenkörper eine Konzentrationsverminderung stattfindet, so müssen Bezirke gefällten Kolloides als Kollektoren wirken Lichtwitz (1).

Man darf sich die Steinbildung aber in der Regel nicht so vorstellen, wie es in einem Falle von Peipers (19) beobachtet wurde. Hier fanden sich in einem Nierenbecken neben gewöhnlichen festen Steinen ein noch plastischer Stein, fibrinartig weich zusammengeballte Eiweißgerinnsel von hell-ziegelgelber Farbe und ein Gebilde mit einem geschichteten harten Stein als Kern und einem umschließenden geschichteten sedimentfreien Eiweißmantel, also Übergänge zum Eiweißstein. Gewöhnlich wird der Vorgang so vonstatten gehen, daß sich um einen Kern ein ganz zartes Oberflächenhäutchen bildet, das sofort mit kristallinem Material inkrustiert wird. Aus der sehr häufigen Wiederholung resultiert nun ein geschichteter Stein. So verläuft die Bildung und Inkrustierung des Oberflächenhäutchens bei der Phos-

phaturie und im künstlichen Harn. *Lichtwitz* (18) Durch den Ausfall der Kristalle in einem geronnenen Kolloid (Gel) erklären sich die besonderen Kristallformen der Steinbildner im Stein.

Bereits *Ord* (20) hat gezeigt, daß in Gelatine Oxalatkristalle nicht in Form von Quadratoktaedern, sondern als radiärgestreifte Kugeln ausfallen. *Sabbottini* und *Selvoli* (21) finden, daß Kalziumkarbonat in reinem Wasser in Form von Rhomboedern, bei Gegenwart von Kolloiden in ovalen Formen ausfällt. *Roberts* und *Posner* (22) hatten darauf hingewiesen, daß das Kalziumoxalat im Stein sehr stark, die Quadratoktaeder des Sedimentes nicht oder nur sehr schwach doppelbrechend sind.

Die Aufeinanderfolge von Kolloidfällung und Inkrustierung macht es nun verständlich, daß es Steine konzentrischen Baues ohne kristalline Einlagerung, wie Eiweißsteine, aber niemals Steine ohne Gerüstsubstanz gibt. *Lichtwitz* (1) hält demnach die Auffassung, daß die Bildung der Gerüstsubstanz der primäre, der die Form bestimmende Vorgang der Steinbildung ist, für die aller Wahrscheinlichkeit nach richtige. Daß auch Bestandteile des Harnes, von denen es bekannt ist, daß sie leicht adsorbierbar sind, zu diesen gehört vor allem die Harnsäure, primär an einer aktiven Oberfläche angereichert und verfestigt werden, erscheint möglich.

Für die Harnsteine ist eine sehr kurze Bildungszeit anzunehmen, etwa von der gleichen Größenordnung wie für Gallensteine. Nierensteine bilden sich nicht einmalig, sondern immer wieder. Mit Hilfe der Röntgenuntersuchung ist es möglich, das Werden der Steine zeitlich zu verfolgen. Sicher brauchen die ganz großen Steine für ihr Wachstum eine sehr lange Zeit. Das läßt sich aus ihrem Gehalt an kristallinem Material berechnen.

Ein Uratstein von 200 Gramm, der etwa 150 Gramm Harnsäure enthält, könnte bei einer täglichen Uratausscheidung von 1 Gramm in etwa fünf Monaten gebildet werden, wenn die gesamte Harnsäure in den Stein ginge. Das ist aber natürlich nicht der Fall. Ganz im Gegenteil muß als sicher angenommen werden, daß nur ein kleiner Bruchteil im Stein verbleibt, der überwiegende Anteil aber mit dem Harn entleert wird. Ein solcher Stein braucht also viele Jahre zur Erreichung seiner Größe *Lichtwitz* (1).

Bevor ich über die von mir durchgeführten Untersuchungen berichte, darf ich zunächst einige Daten über den normalen Harn in das Gedächtnis zurückrufen:

Der normale Harn beträgt beim Manne 1500 bis 2000 ccm in 24 Stunden. Das spezifische Gewicht schwankt gewöhnlich zwischen 1015 und 1025, bei reichlicher Wasserzufuhr kann es bis 1002 absinken, nach großem Wasserverlust sogar bis 1040 ansteigen. Entsprechend finden wir eine größere Schwankung der Gefrierpunktserniedrigung von 1—2,5 Grad. Die Farbe des Harnes wechselt von blaßgelb bis gelbrot. Normalerweise reagiert der Harn schwach sauer, Man findet pH-

Werte von 5,0 bis 6,4. Bei besonders konzentriertem Harn und vor allem nach reichlicher Eiweißnahrung ist der Harn saurer, nach einer Nahrung, die reich ist an Vegetabilien, ist der Harn alkalischer. Für die Reaktion des Harnes soll die Anwesenheit von primärem und sekundärem Phosphat von ausschlaggebender Bedeutung sein. Erst bei reichlicher Pflanzenkost kommt es zur Ausscheidung von Alkalikarbonaten. An organischen Bestandteilen enthält der Harn in erster Linie den Harnstoff. Der Harnstoff stellt das Endprodukt des Eiweiß-Stoffwechsels dar und wird in täglichen Mengen von 30—40 Gramm ausgeschieden. Gleichfalls dem Eiweiß-Stoffwechsel, und zwar dem Nukleinsäurestoffwechsel entstammt die Harnsäure. Die Ausscheidung von Harnsäure beträgt zwischen 0,39 und 1,28 Gramm am Tage. Während der Harnstoff auf Grund seiner guten Löslichkeit nie als Sedimentbildner auftreten kann, finden wir in harnsäurereichem Harn häufig die typischen Harnsedimente, auf die später noch eingegangen werden wird. Zum Nukleinsäurestoffwechsel gehört auch noch die Ausscheidung von Purinbasen. Diese kommen aber nur in sehr geringen Mengen vor. Ferner findet man Kreatinin. Die Kreatininausscheidung ist beim Normalen ziemlich konstant, etwa 1—2 Gramm. Kreatin dagegen wird normalerweise nicht ausgeschieden. Weiter finden sich als Endprodukte des Aminosäurestoffwechsels die verschiedenen zyklischen Kohlenwasserstoffe, meist als Schwefelsäureester oder als Glukuronsäureester und schließlich findet man fast alle Aminosäuren in Spuren im normalen Harn. Soweit die organischen niedermolekularen Substanzen des Harnes. Dazu kommen, wenn man die Reihe der organischen Substanzen vollständig machen will, die höhermolekularen Substanzen, die auch, weil sie nicht dialysierbar sind, als adialysable Substanzen bezeichnet werden. Hier finden sich in Spuren Eiweiß-Stoffe, in erster Linie Albumin, in noch geringerem Umfange die Globuline des Plasmas. Ferner findet man Nukleinsäure, Chondroitinschwefelsäure. Von älteren Autoren wird sogenanntes tierisches Gummi angegeben *Landwehr* (23) und (24), *Baisch* (25), *Lemaire* (26), *v. Alfthan* (27) und Farbstoffe, die angeblich kolloidal sein sollen *Klemperer* (28). Die Gesamtmenge der adialysablen Substanzen beträgt täglich etwa 1—1,5 Gramm *Sasaki* (29), *Savaré* (30) und *Ebbecke* (31).

Anorganische Substanzen kommen in erster Linie in ionisierter Form vor. Unter den Kationen findet man das Natrium mit 5,89 g, Kalium mit 0,73 g, Magnesium mit 0,15—0,40 g, Calcium etwa in demselben Umfange, Ammonium 0,7 g. An Anionen finden wir Chlor mit 8,93 g, Sulfat 2,54 g und Phosphat 1,66 g. In kleinerem Umfange sind auch noch Nitrat und Nitrit vorhanden.

Gerade die anorganischen Substanzen sind für die Sedimentbildung verantwortlich zu machen. Abgesehen von der Harnsäure, die als saures Natrium- oder Kaliumsalz das bekannte Ziegelmehl oder *Sedimentum lateritium* bildet, als freie Harnsäure in Wetzsteinform vorkommt, und als Ammoniumurat in Stechapfelform ausfällt, finden sich in erster Linie rein anorganische Sedimente. Eine Ausnahme macht allerdings auch noch das Calciumoxalat mit der bekannten Briefkuvertform, das bei reicher Pflanzenkost im Harn zu finden ist. Das Phosphat dagegen fällt entweder als Calciumphosphat im sauren Harn aus, das ist dann neutraler phosphorsaurer Kalk, oder als das bekannte Tripelphosphat, das Ammonium-Magnesium-Phosphat. Im alkalischen Harn finden wir außerdem unter Umständen noch kohlen-sauren Kalk.

Die Sedimentbildung ist von zahlreichen Forschern gewissermaßen als Modell im Mikromaßstab für die Harnkonkrementbildung angesehen worden. Es ist eigentlich daher auch nicht verwunderlich, daß sich gerade mit der Sedimentbildung sehr viele Untersuchungen beschäftigen. Die Fragestellung lautete dabei meist: Wie ist es möglich, daß bei zwei verschiedenen Urinen von dem gleichen spezifischen Gewicht und annähernd der gleichen Zusammensetzung an anorganischen, niedermolekularen Lösungspartnern, in dem einen Urin ein Sediment auftritt, während der andere Urin keinen Niederschlag aufweist? Immer wieder wurde mit Erstaunen festgestellt, daß bestimmte Substanzen im Harn in sehr viel höheren Konzentrationen vorkommen, als sie entsprechend ihrer Löslichkeit in Wasser vorkommen dürften. Diese Substanzen erreichen im Harn oft das 7-fache, ja zum Teil sogar das 14-fache ihrer Wasserlöslichkeit. Dennoch ist ein derartiger Harn stabil und klar. Inzwischen hat man gelernt, daß in einem Lösungssystem, an dem mehrere Lösungspartner beteiligt sind, die Löslichkeitsverhältnisse für den einzelnen Lösungspartner bedeutend verändert sein können. Hierzu sei ein einfaches Beispiel angeführt: Der Zusatz von Natrium-Chlorid zu einer Sublimatlösung erlaubt eine wesentlich höhere Konzentration an Quecksilber-2-chlorid, als wenn sich das Quecksilber-2-chlorid allein in wässriger Lösung befände. Der Einfluß der einzelnen Stoffe auf die Löslichkeit ihrer mitgelösten Stoffe im Urin, ihre gewissermaßen lösungsvermittelnde Wirkung aufeinander ist im einzelnen noch nicht richtig geklärt. Dennoch nimmt man an, daß nicht nur die Wirkung im Sinne einer Lösungsvermittlung einzelner Lösungspartner auf andere für das Zustandekommen der Stabilität des Urines allein verantwortlich ist, sondern darüber hinaus wird den im Harn vorhandenen Kolloiden mit Schutzkolloidwirkung eine bedeutende Rolle für die Stabilisierung des Harnes zugemessen.

### Die Schutzkolloide des Harnes:

Als erster hat wohl *Klemperer* (32) die Vermutung ausgesprochen, daß die abnorme Löslichkeit der Sedimentbildner im Harn wohl auf dem Gehalt an Schutzkolloiden beruhen könne. Bei entsprechenden Versuchen fand er, daß Zusatz von Eiweiß, Gelatine und auch Stärke die Löslichkeit von Harnsäure beträchtlich erhöhen kann. *Klemperer* selbst hat aber eine Isolierung der Harnkolloide noch nicht durchgeführt. Von *Eliacheff* (33), *Gautier* und *Laborde* (34) wurde der Harn dialysiert und der adialysierbare Rückstand untersucht, doch erst *C. A. Mörner* (16) berichtete über folgende hochmolekulare Harnsubstanzen:

1. Ein Stoff vom Typ eines Mukoides, der an der Bildung der Nebenkula beteiligt sein soll.
2. Ein Stoff nach Art der Nukleinsäure.
3. Eine Substanz nach Art der Chondroitinschwefelsäure.
4. Geringe Mengen von echtem Eiweiß, die Eiweiß-Stoffe des Plasmas.

Mengenmäßig ist die Chondroitinschwefelsäure am reichlichsten vorhanden.

### Die Schutzkolloidwirksamkeit:

Es wurde schon hervorgehoben, daß für die Stabilisierung des Harnes von zahlreichen Autoren die Schutzkolloide als besonders wichtig angesehen werden. Es interessierte daher nicht nur die Menge von hochmolekularen Substanzen im Harn, die nicht dialysierbar waren, sondern es interessiert vor allen Dingen auch die für die Stabilisierung des Harnes besonders wichtige Eigenschaft, nämlich ihre Schutzkolloidwirksamkeit. Eine chemisch-analytische Untersuchung der Kolloide ergibt noch keine Auskunft über die Schutzkolloidwirksamkeit der einzelnen Kolloide und über ihre Wirksamkeit auf die verschiedenen im Harn gelösten Substanzen. Von *Zsigmondy* (35) ist nun eine Methode entwickelt worden, welche die Möglichkeit gibt, über die Schutzkolloidwirksamkeit einer beliebigen Substanz eine quantitative Auskunft zu erhalten. Mit Hilfe eines kolloidalen Goldsols ist es möglich, hochmolekulare Substanzen auf ihre Schutzkolloidwirksamkeit in quantitativer Hinsicht zu untersuchen. *Zsigmondy* hat zeigen können, daß das Goldsol aus einer Lösung durch Neutralsalze gefällt wird, und daß diese Fällung durch sogenannte Schutzkolloide verhindert werden kann. In einem entsprechend genormten System läßt sich daher die Grenzkonzentration eines Schutzkolloides feststellen, die gerade noch in der Lage ist, das Goldsol in seiner Lösung von einer ganz bestimmten Konzentration vor der Ausfällung durch Neutralsalze in einer ebenfalls bestimmten Konzentration zu schützen. *Lichtwitz* und *Rosenbach* (36) haben diese Methode zur Mes-

sung der Schutzkolloidwirksamkeit des Harnes eingeführt. *Zsigmondy* hat als Goldzahl diejenige Menge Schutzkolloid in Milligramm bezeichnet, die in seinem System die Ausfällung des Goldsols gerade verhindern konnte. *Lichtwitz* (42) hat diese Bezeichnung auf die Untersuchungen übertragen, nur hat er nicht das Kolloid in Milligramm, sondern die Menge Urin in Kubikzentimetern registriert. Er hatte mit dieser Methode die Möglichkeit, die Schutzkolloidwirksamkeit der verschiedenen Urine bei normalen und bei allen möglichen krankhaften Zuständen miteinander zu vergleichen. Natürlich enthält der normale Harn selbst reichlich niedermolekulare Stoffe, anorganische und organische Ionen, die ihrerseits einen fällenden Einfluß auf das Goldsol ausüben können. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß daher im dialysierten Harn die Schutzkolloidwirksamkeit häufig höher ist, als im undialysierten. *Lichtwitz* (42) hat eine Normbedingung festgelegt und hat den normalen Harn vom spezifischen Gewicht 1015 bis 1018 auf seine Schutzkolloidwirksamkeit untersucht, und auch nur dann, wenn er einen klaren Harn erhielt, der frei war von Ziegelmehl oder anderem besonders reichlichem Sediment. Mit Hilfe dieses Goldsoltestes wurden von *Lichtwitz* darauf weitere Eigenschaften der Harn-Schutzkolloide untersucht. Im dialysierten Harn fand er die Schutzwirkung normalerweise bei 1,5 bis 0,25 Milliliter gelegen. Wenn er die Schutzkolloide in Substanz gewonnen hatte, konnte er feststellen, daß die Goldzahl bei 0,695 bis 0,81 Milliliter lag. Diese Schutzkolloidwirksamkeit war etwas größer, als die für Gummi arabicum, die durch *Zsigmondy* festgestellt worden war, andererseits etwas kleiner als die Schutzkolloidwirksamkeit von Tragant.

*Lichtwitz* (37) konnte feststellen, daß hochgestellte Urine eine größere Schutzwirkung entfalten als Urine von einem niedrigeren spezifischen Gewicht. *Lichtwitz* und *Rosenbach*, *Savarez*, *Ebbecke* und auch *Schemensky* (38) hatten bei den verschiedensten Erkrankungen, die z. T. auch mit Temperatur einhergehen, eine Vermehrung der kolloidalen Stoffe im Harn festgestellt. Diese Vermehrung der kolloidalen Bestandteile ging aber nicht immer mit einer Zunahme des Schutzkolloidgehaltes, also mit einer Änderung der Goldzahl einher. *Ottenstein* (39) fand nach eigenen Untersuchungen an Tuberkulösen eine deutliche Zunahme des Schutzkolloidgehaltes im Urin bei dieser Erkrankung. Er konnte aber keinen sichtbaren Einfluß auf die Sedimentbildung durch diesen erhöhten Schutzkolloidgehalt feststellen. Trotz des höheren Schutzkolloidgehaltes waren Urat- und Tripelphosphat-sedimente sehr häufig vorhanden. *Lichtwitz* (40) hatte ebenfalls eine derartige Beobachtung gemacht. Auch er konnte keine direkte Beziehung zwischen dem Gehalt an Schutzkolloiden und der Sedimentbildung im Urin feststellen.

Bisher haben wir die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen geschildert, denen 2 Methoden zugrunde lagen, die über den Gehalt an Schutzkolloidwirksamkeit der Harnkolloide Auskunft geben sollten:

1. Die quantitative Bestimmung der Harnkolloide nach Darstellung durch Dialyse oder Ausfällung.
2. Die quantitative Bestimmung ihrer Schutzwirkung mit Hilfe der Goldsolmethode.
3. Von *Bechhold* und *Schemensky* (41) ist eine Methode entwickelt worden, die auf einer Messung der Oberflächenspannung beruht. Diese sogenannte stalagmometrische Methode wurde von *Pibram* und *Eigenberger* (42) verbessert und an zahlreichen normalen und pathologischen Urinen angewandt.

*Joel* (43) hat einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Goldsolmethode und der stalagmometrischen Methode herbeigeführt und konnte die älteren von *Lichtwitz* bereits erhobenen Befunde nochmals bestätigen. Auch er fand, daß im Harn häufig bereits eine gewisse Alterung der Schutzkolloide stattgefunden hat, die durch Aufkochen oder durch kurzes Erhitzen wieder behoben werden kann. Auch bei seinen Untersuchungen zeigte sich, daß ein kurzfristiges Erwärmen des Harnes häufig mit einer Dispersitätszunahme der Harnkolloide verbunden ist.

Abschließend läßt sich noch einmal zusammenfassen, daß unter den hochmolekularen Substanzen im Harn 4 Stoffklassen eine besondere Rolle spielen:

1. Ein Mukoid,
2. ein Stoff vom Typ der Chondroitinschwefelsäure,
3. Nukleinsäuren,
4. geringe Mengen Eiweiß vom Typ der Plasmaeiweiß-Körper.

Die Wirksamkeit der kolloidalen Substanzen auf die Oberflächenspannung des Harnes wird mit der stalagmometrischen Methode bestimmt. Die Schutzkolloidwirksamkeit mißt man mit der Goldsolmethode. Eine direkte Beziehung zwischen dem spezifischen Gewicht des Harnes und der Schutzkolloidwirksamkeit scheint dahingehend zu bestehen, daß hochkonzentrierte Harne mehr Schutzkolloide enthalten als Harne von einem niedrigeren spezifischen Gewicht. Eine Beziehung zwischen der Schutzkolloidwirksamkeit eines Harnes und der Sedimentbildungsfähigkeit konnte nicht aufgefunden werden. Bestimmte Sedimente wie Tripelphosphate, Oxalate usw. finden sich auch in einem Harn von normaler Schutzkolloidwirksamkeit.

Es wurde bisher beschrieben, welche Faktoren für die Stabilität des Harnes von Wirksamkeit sind und welche besondere Rolle die Schutzkolloide für die Stabilisierung ausüben. Es ist nicht verwunder-

lich, daß in diesem komplizierten System schon ganz geringe Störungen die Stabilität des Harnes beeinträchtigen können, und daß seine Änderung des Löslichkeitszustandes der Schutzkolloide den Löslichkeitszustand der einzelnen Substanzen stark beeinträchtigen kann. Der frisch gelassene Urin ist im Augenblick der Miktion normalerweise noch klar. Wenn man ihn an der Luft stehen läßt, und er sich langsam abkühlt, so bildet sich häufig das sogenannte Sediment.

Innerhalb der Harnwege bilden sich normalerweise diese typischen Kristalle des Sedimentes nicht, sondern immer erst nach der Ausscheidung des Urins aus dem Körper. Auch für die Sedimentbildung ist daher eine Änderung der Stabilität des Harnes verantwortlich zu machen. Die Stabilitätsänderung scheint aber für die beschriebenen typischen Sedimente physiologisch zu sein. Anders dagegen ist es, wenn es schon innerhalb der Harnwege zur Ausbildung einer festen Phase kommt. Bei bestimmten Medikamenten, besonders Sulfonamiden, hat man innerhalb der Harnwege das Auftreten von Kristallen und kleinen, rundlich geformten festen Teilchen beobachten können, die als Steinkeime angesehen worden sind und als Sphärolithen und Mikrolithen bezeichnet wurden.

Verschiedene Autoren, u. a. Koch (44), Schultheiß (45), haben sich mit der experimentellen Erzeugung derartiger Steinkeime beschäftigt und am Tierversuch zeigen können, daß der Ausbildung von derartigen kleinsten Konkrementen, von Sphärolithen und Mikrolithen immer eine Störung des Löslichkeitszustandes der Harnkolloide vorausgeht. Sie beobachteten nämlich, daß ein Teil der Harnkolloide aus dem Solzustand in den Gelzustand übergegangen war und nun in Form von mikroskopisch kleinen Kolloidtröpfchen in dem entsprechenden Harn sichtbar wurde. Diese Kolloidtröpfchen wurden als Kolloidkörperchen bezeichnet. Außerdem wurden von Lutz-Schugt (46), Landsteiner und Quendel (47), Hryntschak (48), Traube, Skumburdis und Goldberg (49), v. Boshamer (50) u. a. zahlreiche Untersuchungen angestellt, die zum Teil an entsprechenden Modellen in vitro den Vorgang der Steinbildung aufklären sollten. Dabei hat sich inzwischen die Auffassung herausgebildet, daß für eine Steinbildung immer ein Zusammenwirken von organischer Grundsubstanz von Kolloidcharakter und einem niedermolekularen Steinbildner von Salzcharakter notwendig ist. Koch (44) hat im Film die Bildung von Mikrolithen und Sphärolithen aus Kolloidkörperchen zeigen können. Er konnte dabei sichtbar machen, wie die zunächst aufgetretenen Kolloidkörperchen zusammenfließen, sich vergrößern und mit Salzen inkrustieren, bis die charakteristischen Mikrolithen und Sphärolithen entstanden sind. Diese Mikrolithen und Sphärolithen sollen als Steinkeime für große Konkreme der Harnwege verantwortlich gemacht werden können.

Wie kommt es aber zu den Störungen im Löslichkeitszustand der Harnkolloide, unter welchen Bedingungen werden die Kolloidkörperchen gebildet? Koch hat auch darüber ausgedehnte Untersuchungen durchgeführt.

Nach seiner Auffassung sind es in erster Linie Durchblutungsstörungen im Bereich des Nierenparenchyms, Gefäßkrisen, wie er es bezeichnet, die dem Auftreten von Kolloidkörperchen vorausgehen. Verschiedene Reize können derartige Durchblutungsstörungen auslösen. So z. B. entzündliche Vorgänge in der Niere oder in der Umgebung der Niere, Reize, die über das vegetative Nervensystem der Niere zugeleitet werden, ferner eine ganze Reihe von toxischen Substanzen, die nach oraler oder parenteraler Zufuhr bei der Ausscheidung in der Niere angereichert werden und dort ihre toxische Wirkung entfalten. Besonders bekannt sind die Untersuchungen über die Wirkung der Sulfonamide geworden. Zwei Komponenten scheinen hier besonders wirksam für die Konkrementbildung zu werden, nämlich: 1. eine toxische Wirksamkeit auf die Nierendurchblutung, eine Eigenschaft, die dem Sulfonamid genau so wie seinem entfernten Verwandten, dem Anilin, zukommt; 2. eine besondere Schwerlöslichkeit des während seiner Passage durch den Körper acetylierten Sulfonamides. Dadurch kommt es nicht nur zum Auftreten von Mikrolithen und Sphärolithen, sondern auch zur Auskristallisation von Acetylsulfonamid im Harn. Bei Oxamid liegen die Verhältnisse anders. Auch das Oxamid selbst wird wohl als ziemlich schwerlösliches Produkt vom Körper ausgeschieden, doch sind hierbei nur die charakteristischen Formelemente einer Konkrementbildungskrise im Sinne von Koch zu beobachten, nämlich Kolloidkörperchen, Mikrolithen und Sphärolithen.

Schade (17) hat noch eine neue Hypothese über das Zustandekommen einer Konkrementbildungskrise aufgestellt.

Er vermutet, daß während der krisenhaften Durchblutungsstörung in der Niere es zu einer Anreicherung von Kohlensäure in der Niere kommen soll und dadurch zu einer Änderung der Wasserstoffionenkonzentration, die auf den Kolloidzustand der Eiweißkörper der Niere, aber auch der ausgeschiedenen Harnschutzkolloide von Einfluß sein soll.

Schultheiß (45) hat in sehr übersichtlicher Form über Ursachen und Auswirkung einer Störung der Harnstabilität im Sinne einer Dyskolloidurie und Dyskristalloidurie und über die Bildung der Mikrolithen und Sphärolithen als Konkrementkeime berichtet.

Er unterscheidet zwischen der Konkrementbildung in einem naturklaren Harn und der Konkrementbildung in einem naturtrüben Harn. Er sagt, daß in einem naturtrüben Harn eine Vielzahl und Vielgestalt von Trubstoffen zu beobachten sind, die sowohl anorganischer als auch organischer und belebter Natur sein können. Sie können dem Harn auf dem ganzen Wege im abführenden Harntrakt beigemischt werden, trotzdem würde dabei weder den aufgeschwemmten amorphen oder kristallinen Niederschlägen, noch nephritischen oder nephrotischen Eiweißkörpern eine kausale Bedeutung für die Harnsteinbildung zukommen. Erst die gleichzeitige Anwesenheit eines entzündlichen Trubes würde auf die nicht-entzündlichen Trubstoffe bzw. auf ihren Schwebezustand von Einfluß sein und damit für die Art und den Umfang eines Konkrements von Bedeutung werden, denn auch der naturtrübe Harn kann zunächst ein stabiles System bilden, das erst durch das Hinzutreten entzündlicher Vorgänge im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege erschüttert werden kann. Entzündliche Veränderungen im Harntrakt gehen außerdem mit einer pH-Verschiebung nach der sauren Seite einher, dadurch wird ebenfalls die Löslichkeit der Harnkolloide gefährdet, da diese selbst meist von schwach saurem Charakter, ihrem isoelektrischen Punkt näher kommen

und nun durch die im Harn vorhandenen Kristalloide ausgefällt werden können. Schließlich kann noch das Vorhandensein bestimmter Eiweißkörper im Harn, die die Eigenschaft besitzen, zu koagulieren, den Ansatzpunkt für eine Konkrementbildung bilden. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß alle Vorgänge, die den Gehalt des Harnes an Kolloiden herabsetzen oder den Löslichkeitszustand der Harnkolloide beeinträchtigen, eine Entstabilisierung des Harnes verursachen. Derartige Vorgänge können sich an der Niere selbst abspielen im Sinne einer Konkrementbildungskrise nach Koch und anderen, derartige Störungen werden als Dyskolloidurie in Erscheinung treten. Oder aber auf den zunächst eukolloiden Harn werden, solange er sich noch im Harntrakt befindet, schädliche Einflüsse wirksam, die das zunächst eukolloide System stören und eine Fällung der zunächst im Sol-Zustand befindlichen Harnkolloide zur Folge haben. Für den ersten Vorgang muß eine spezifische Nierenwirksamkeit der entsprechenden Noxe vorhanden sein, für den zweiten Vorgang sind in erster Linie entzündliche Veränderungen im Bereich der ableitenden Harnwege verantwortlich zu machen.

#### Fragestellung der Arbeit:

Es sollen die Ergebnisse der Untersuchungen von Voit und Hirsch (51) über die Beziehungen zwischen kongorubinsol-schützender Qualität im Harn und dem spezifischen Gewicht des Harnes an einer größeren Anzahl von Patienten überprüft werden.

Dabei sollen

1. die normalen Beziehungen festgelegt werden,
2. einige Fälle von Urolithiasis untersucht werden,
3. die Beziehungen bei Patienten mit orthopädischen Erkrankungen, die zu lange dauernder Rückenlage zwingen, und die wegen ihrer besonderen Neigung zur Harnsteinbildung bekannt sind, untersucht werden,
4. die Verhältnisse im Experiment an der Ratte während einer durch Sulfonamide ausgelösten Konkrementbildungskrise untersucht werden.

#### Methodische Vorbemerkungen:

Von allen zur Untersuchung gelangenden Patienten wurde das spezifische Gewicht des Urines mit dem Araeometer bestimmt. Jeder Urin wurde daraufhin aufgekocht und nach dem Erkalten filtriert. Der klarfiltrierte Urin wurde auf seine kongorubinsol-schützende Qualität nach folgender Methode bestimmt: Das Kongorubinsol ähnelt nach Angaben der Literatur (55) dem Goldsol sehr weitgehend und läßt sich wie das Goldsol behandeln. Vom Kongorubinsol wird gewissermaßen als von einem „Goldsol-Ersatz“ gesprochen. Wir stellten aus dem Kongorubin eine 0,01-prozentige Lösung her, die mit aqua bidestillata zubereitet wurde und einmal kurz bis zum Sieden erhitzt wurde. Die Lösung war dann völlig klar und von etwa burgunderroter Farbe. Die Methode ist im einzelnen bereits von Voit und Hirsch (51) beschrieben worden, es soll aber hier im Zusammenhang nochmals auf das wirksame Prinzip der Methode eingegangen werden. Wie bereits oben erwähnt, ist schon auf verschiedenen Wegen versucht worden, den Kolloidgehalt eines Harnes zu messen:

1. dadurch, daß nach der Dialyse die adialysablen Substanzen getrocknet

und dann gewogen wurden, 2. dadurch, daß man sich der Stalagmometrie bediente, und 3. dadurch, daß man den goldsol-schützenden Effekt des Urines quantitativ zu bestimmen versuchte. Dieser letzten Methode entspricht die Methode mit Kongorubinsol. Kongorubinsol gehört wie das Goldsol zu den hydrophoben Kolloiden und ist daher durch Elektrolyte leicht ausfällbar. Durch hydrophile Kolloide verschiedenster Art vom Typus der Schutzkolloide kann man seinen Solzustand stabilisieren und die Empfindlichkeit gegen Elektrolyte herabsetzen. Mit einer Verdünnungsreihe läßt sich die Schutzkolloidkonzentration bestimmen, die gerade noch ausreicht, um die Ausfällung des Kongorubins bei konstant gehaltener Elektrolytkonzentration zu verhüten. Nach diesem Prinzip wird die Schutzkolloidwirksamkeit des Urines bestimmt (siehe Abbildung 1).

Im einzelnen geht man so vor:

|                              |       |     |      |      |      |     |
|------------------------------|-------|-----|------|------|------|-----|
| 1. Kongorubinlösung          | 0,01% | 0,5 | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5 |
| 2. Aqua destillata . . . . . |       | 3,4 | 3,25 | 3,0  | 2,5  | 1,5 |
| 3. Urin . . . . .            |       | 0,1 | 0,25 | 0,5  | 1,0  | 2,0 |
| 4. K Cl 25 % . . . . .       |       | 1,0 | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,0 |
| Urinkonzentration . . . . .  | 2 %   | 5 % | 10 % | 20 % | 40 % |     |

Als Kongorubinzahl wurde von Voigt und Hirsch (51) die Menge Urin in Prozent bezeichnet, die gerade noch eine schützende Wirkung auf das Kongorubinsol ausübte. Bei der Untersuchung ist die Reihenfolge der Mischung der einzelnen Komponenten festgelegt. Man beginnt mit der Kongorubinlösung von der Konzentration 0,1 %, fügt dann soviel aqua destillata hinzu, wie notwendig ist, um das Gesamtvolumen von 5,0 Millilitern zu erreichen. Dann folgt der Urin in steigender Konzentration von 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 40 % bis 70 %, und als letztes wird ein Milliliter einer 25prozentigen KCl-Lösung hinzugefügt. Das Gesamtvolumen beträgt jetzt 5 Milliliter. Nach einer Zeit von 5 Minuten wird abgelesen. Es wird dabei dasjenige Röhrchen bestimmt, das gerade an der Grenze von rotviolett zu blauviolett ist und welches noch etwas heller ist, als ein Kontrollansatz ohne Urin. Die Methode vernachlässigt dabei bewußt den bei dieser Harnverdünnungsreihe unterschiedlichen Gehalt an Urinelektrolyten in diesem System. Der Versuchsansatz ist am Flügel der hohen Urinkonzentration erheblich durch die reichlich vorhandenen Salze belastet. Bei besonders hochgestellten Urinen könnte sich dieser Zustand unter Umständen störend bemerkbar machen. Am Flügel der niederen Urinkonzentration nähern sich die Verhältnisse dem Idealzustand, denn hier wird nahezu nur noch Schutzkolloid hinzugefügt. Die geringen Mengen an Salzen kann man nämlich im Vergleich zu der Konzentration der Kaliumchloridlösung in diesem System vernachlässigen. Andere Untersucher, die mit dem Goldsoltest gearbeitet haben, haben, um den Einfluß der Harn elektrolyte auszuschalten, den zu untersuchenden Urin zunächst dialysiert und dann die Schutzkolloidwirksamkeit bestimmt. Wir sind diesem Vorgehen nicht gefolgt, denn es ist für größere Untersuchungsreihen praktisch gar nicht durchführbar, alle Urine zuvor einer Dialyse zu unterwerfen, und außerdem besteht Grund zu der Annahme, daß bei der Dialyse an den Kolloiden Veränderungen vor sich gehen können, die einen Verlust oder zumindestens eine Verringerung ihrer Schutzkolloidwirksamkeit nach sich ziehen können.

*Experimentelle Anordnung des ersten Teils der Untersuchungen:*

Zu Beginn der Untersuchungen wurde die Kongorubinzahl für verschiedene Urine von unterschiedlichem spezifischem Gewicht festgestellt. Bei allen Untersuchungen wurde der erste Morgen-Urin benutzt. Von

jeder Versuchsperson wurde mindestens über eine Zeitdauer von vierzehn Tagen täglich die kongorubinsol-schützende Qualität im Harn bestimmt und zum spezifischen Gewicht des untersuchten Urins in Beziehung gesetzt.

Es wurden für diese Untersuchungen 62 Patienten herangezogen, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden und kein Fieber hatten. Es wurde Wert darauf gelegt, daß von diesen Patienten während der gesamten Untersuchungsdauer die Bettruhe beibehalten wurde. Alle Patienten, deren Erkrankungen im folgenden Abschnitt geschildert werden sollen, verhielten sich in ihrem Untersuchungsergebnis völlig gleichsinnig. Es fand sich nämlich immer eine Vermehrung der Schutzkolloide bei einem steigenden spezifischen Gewicht des Harnes, ebenso wie sich der Gehalt an Schutzkolloiden verminderte, wenn das spezifische Gewicht des untersuchten Harnes kleiner wurde. Während der Dauer der Untersuchungen schwankte das spezifische Gewicht des Harnes bei den einzelnen Patienten im allgemeinen nur wenig. Dementsprechend war die Kongorubinzahl bei dem einzelnen Patienten meist ziemlich konstant (Abbildung 2: Schilderung einer Normalkurve). Um zu absoluten Zahlen für die normale Beziehung zwischen der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn und dem dazugehörigen spezifischen Gewicht zu gelangen, haben wir die Mittelwerte aus den einzelnen Bestimmungen errechnet, die bei diesen 62 sich in gleichem Sinne verhaltenden Patienten durchgeführt worden waren.

#### Ergebnisse:

1. Bei 871 Bestimmungen fanden wir 580 Urine mit einer Kongorubinzahl von 20%. Das Mittel aus den spezifischen Gewichten, welche zu diesen Urinen gehörten, ergab ein mittleres spezifisches Gewicht von 1017 (untere Grenze 1011, obere Grenze 1021).
2. Bei 277 Untersuchungen fanden wir eine Kongorubinzahl von 10% und ein dazugehöriges mittleres spezifisches Gewicht von 1023 (untere Grenze: 1020, obere Grenze: 1026).
3. Bei 8 Untersuchungen hatten wir einen konzentrierten Harn mit einer Kongorubinzahl von 5%. Das spezifische Gewicht dazu betrug 1028 (untere Grenze: 1025, obere Grenze: 1033).
4. Bei 6 Untersuchungen erhielten wir einen sehr dünnen Harn mit einer Kongorubinzahl von 40% und einem dazugehörigen spezifischen Gewicht von 1006 (untere Grenze: 1002, obere Grenze: 1011).

Diese Ergebnisse lassen sich in Form einer graphischen Darstellung demonstrieren, in welcher der Logarithmus der Kongorubinzahl gegen das spezifische Gewicht aufgetragen wird. Auch in dieser Darstellung kommt noch einmal deutlich zum Ausdruck, daß eine direkte Beziehung zwischen der kongorubinsol-schützenden Qualität und dem spezifischen Gewicht besteht, und zwar in der Hinsicht, daß mit steigender Konzentration des Harnes die kongorubinsol-schützende Qualität quantitativ zunimmt (Abb. 3).

Wir hatten diese Werte an Patienten, also an kranken Personen gewonnen, deren Erkrankung hier kurz beschrieben werden soll:

|              |                                 |
|--------------|---------------------------------|
| 9 Patienten  | Unterschenkel-Fraktur           |
| 13 Patienten | Oberschenkel-Fraktur            |
| 5 Patienten  | Unter- und Oberschenkel-Fraktur |
| 3 Patienten  | Schädel-Fraktur                 |
| 2 Patienten  | Wirbelsäulen-Fraktur            |
| 15 Patienten | Comotio cerebri                 |
| 10 Patienten | Leistenhernien-Operation        |
| 3 Patienten  | Prostatahypertrophie            |
| 2 Patienten  | Rückenmarkstumoren              |
|              | ohne Querschnitts-Lähmung.      |

Insgesamt wurden also 62 Patienten während einer Dauer von 14 Tagen untersucht. Obgleich bei diesen Versuchspersonen die unterschiedlichsten Krankheitszustände bestanden, verhielten sie sich doch alle „normal“, das heißt, mit steigendem spez. Gewicht wurde der Gehalt an kongorubinsol-schützender Qualität höher und umgekehrt und das Verhältnis von Kongorubinzahl zu spez. Gewicht entsprach der in Abb. 3 graphisch dargestellten Beziehung. Damit besteht eine gute Übereinstimmung mit den Befunden, die *Voit* und *Hirsch* an 5 gesunden Versuchspersonen erhoben hatten, die aber an einer größeren Zahl noch nachgeprüft werden sollten.

Untersuchungen an Patienten mit Bildung von Harnkonkrementen.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen, die zur Aufstellung der normalen Beziehung zwischen der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn und dem spezifischen Gewicht geführt hatten, war es nun interessant, die Verhältnisse bei Patienten mit Harnkonkrementen zu untersuchen. Wir haben für diese Untersuchungen 4 Patienten ausgewählt, bei denen seit Jahren nachgewiesenermaßen rezidivierend Harnkonkremente aufgetreten waren und bei denen daher mit einer Störung der normalen Verhältnisse zu rechnen war, wenn wirklich die Neigung zur Harnsteinbildung mit einer Herabsetzung der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn einhergehen sollte. Wir fanden dabei folgende, vom normalen Zustand abweichende Verhältnisse. Vorausgeschickt darf noch werden, daß die Versuchsbedingungen wieder genau dieselben waren wie oben beschrieben. Auch hier wurde über eine Periode von mindestens 14 Tagen, jeweils der frischgelassene Morgenurin untersucht. Es wurde das spezifische Gewicht bestimmt, dann der Urin aufgekocht, kalt filtriert und der klarfiltrierte Urin auf seine kongorubinsol-schützende Qualität untersucht.

Es bestand hier nicht das Verhältnis zwischen dem spezifischen Gewicht und der Kongorubinzahl, wie wir es bei den oben geschilderten 62 Fällen immer wieder gefunden hatten. Die normale Beziehung,

daß mit einem steigenden spezifischen Gewicht des Harnes auch die Schutzkolloidwirksamkeit des Harnes zunimmt, hatte bei diesen 4 ausgesuchten Fällen keine Gültigkeit. Es fand sich vielmehr sehr häufig eine Umkehrung dieser Relation, insofern, als bei einem spontanen Anstieg des spezifischen Gewichtes die Schutzkolloidwirksamkeit des betreffenden Harnes absank. Es schien hier also tatsächlich in dem stabilen System des Urines eine Änderung eingetreten zu sein, welche das konstante Verhältnis zwischen dem spezifischen Gewicht und der Kongorubinzahl störte und damit eine Herabsetzung des Stabilisierungseffektes in dem Urin zur Folge hatte.

Wir möchten diese 4 Fälle nun im einzelnen schildern:

Fall 1: St., Johanna, geboren am 17. 4. 1890.

Seit 20 Jahren Nierenbeckenausgußstein in der rechten Niere.

Die pathologische Kolloid-Kurve der Patientin zeigt die Abb. 4.



Fall 2: B., Heinrich, geboren am 28. 7. 1904.

Seit 1926 Nierensteine.

Die pathologische Kolloid-Kurve des Patienten zeigt die Abb. 5.



Fall 3: L., Anni, geboren am 15. 8. 1905.

Seit dem 7. 8. 1954 Nierenkoliken auf der linken Seite.

Es wurde ein Ureterkonkrement links festgestellt.

Die pathologische Kolloid-Kurve der Patientin zeigt die Abb. 6.



Fall 4: W., Klaus, geboren am 11. 7. 1930.

1950 Nierensteine, jetzt nach 1-jähriger Bettruhe wegen Unterschenkelfraktur rechts stationär aufgenommen.

Die Kolloid-Kurve des Patienten zeigt die Abbildung 7.



Bei diesen 4 Patienten handelte es sich um Fälle, bei denen bereits in der Anamnese eine sichere Harnsteinbildung aufgetreten war und die jetzt mit erneuten Beschwerden zur Behandlung gekommen waren. Bei den 4 Patienten fanden sich in ihren Kolloid-Kurven deutlich zutage tretende Unterschiede im Vergleich zu den Normalkurven. Im Gegensatz zu dem Verhalten bei der gesunden Person fanden wir hier z. B. beim Ansteigen des spezifischen Gewichtes nicht immer eine gleichzeitige Vermehrung der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn oder es fand sich, wenn das spezifische Gewicht während eines Zeitraumes von einigen Tagen etwa konstant blieb, sehr häufig ein plötzliches ziemlich unmotiviertes Absinken der Schutzkolloidwirksamkeit

im Harn, ohne daß eine Veränderung des spezifischen Gewichtes dieses Absinken hätte ausgelöst haben können. In einigen Fällen fand sich sogar manchmal der paradoxe Zustand, daß beim Ansteigen des spezifischen Gewichtes die kongorubinsol-schützende Qualität im Harn geringer wurde.

Nach diesen Untersuchungen wählten wir für weitere Untersuchungen eine Gruppe von Patienten aus, bei denen es geradezu von einer lebenswichtigen Bedeutung werden kann, von ihrer Neigung zur Harnsteinbildung rechtzeitig informiert zu sein, um gegebenenfalls mit den verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden eine Harnsteinprophylaxe zu betreiben. Es ist dies eine Gruppe von Patienten, welche häufig schon ein, zwei und mehr Jahre vollständig bettlägerig sind und die zum Teil im Gipsbett eine sehr feste Ruhelage einbehalten müssen. Es sind dies durchweg Patienten, deren Behandlung durch den Orthopäden durchgeführt wird.)\* Ihre Erkrankungen gliedern sich in schwere Frakturen der unteren Extremitäten, Amputationen, Osteomyelitiden, die tuberkulöse Spondylitis, spinale Kinderlähmung, Querschnittslähmungen verschiedener Genese usw. Über das besonders häufige Vorkommen von Harn- und Nierensteinen bei dieser Gruppe von Patienten liegt eine verhältnismäßig reichhaltige Literatur vor.

P. Magnus (52) berichtet über 33 komplette Querschnittslähmungen, welche über eine lange Zeit, in den Jahren 1948—1952, in der Bochumer Klinik „Bergmannsheil“ behandelt worden waren. Von diesen 33 Patienten wurden bei 11 Patienten im Laufe der stationären Behandlung Nierensteine festgestellt. Es ist eine sehr bekannte Tatsache, daß gerade bei Querschnittslähmungen die Nierensteine und die damit einhergehende Entzündung der Harnwege zur Todesursache werden können. Denn sind erst einmal Nierensteine aufgetreten, so erscheinen alle Maßnahmen zur Entfernung derselben bei den Querschnittsgelähmten völlig aussichtslos. Es gehen hier öfters in großen Mengen kleine, weiche Konkreme ab, aber es kommt in kürzester Zeit wieder zur Neubildung von Steinen. Wenn man große Steine operativ entfernt, so bilden sich bereits wenige Wochen nach der Operation Rezidivsteine.

Gerade bei derartigen Patienten könnte daher eine erfolgreiche Prophylaxe lebensrettend werden.

Wenn es bei querschnittsgelähmten Patienten nach dieser Statistik 33 % sein sollen, bei denen Harnsteine auftreten, so beschreibt W. Lang (53) an Hand von 212 Fällen von Spondylitis tuberculosa, bei sogar 47 % der Fälle das Auftreten von Harnkonkrementen beobachtet zu haben. Gerade bei der Spondylitis tuberculosa ist aber die Diagnose der Harnsteinerkrankung sehr oft durch die strenge Ruhelage und die dicke Gipsschale sehr erschwert. Wenn bei solchen Patienten auch regelmäßig Kontrollen des Urinsedimentes durchgeführt werden, so weisen dennoch häufig erst die Nieren- und Ureterkoliken darauf hin, daß sich Harnkonkremente gebildet haben. Für prophylaktische Maßnahmen ist es dann meistens

\*) Wir haben hier Herrn Prof. Güntz für die Überlassung der Fälle sowie Herrn Dr. Brugschen zu danken.

schon zu spät. Abgesehen davon können viele Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie der Harnkonkremente der zur Ausheilung der Spondylitis tuberculosa erforderlichen Therapie zuwiderlaufen. Für alle diese Fälle wäre es von großer Bedeutung, wenn man mit Hilfe einer einfachen Methodik eine Neigung zur Harnsteinbildung schon rechtzeitig erkennen könnte und damit bereits frühzeitig mit geeigneten prophylaktischen Maßnahmen beginnen könnte. Nach der heutigen Auffassung ist wohl weniger eine direkte nervöse Irritation der Niere und eine dadurch bedingte Störung ihrer Funktion für das besonders häufige Auftreten von Harnsteinen bei derartigen Patienten verantwortlich zu machen. Vielmehr ist es die streng innegehaltene Rückenlage selbst, die zu Störungen des Harnabflusses aus dem Nierenbeckenkelchsystem führen soll. *Boshamer* (50) findet Kolloidkörperchen, Mikrolithen und Sphärolithen bevorzugt in den abhängigen Partien der Nieren von langliegenden Patienten. *Heusch* (54) spricht geradezu von einer „Tümpelbildung“ im Nierenbecken. In den abhängigen Partien der Niere soll eine „Urinpfütze“ stagnieren. Und es ist durchaus denkbar, daß in einem derartig „alten“, nicht frisch ausgeschiedenen Urin sich Veränderungen im Sinne einer Alterung der Schutzkolloide, überhaupt eine Vergrößerung der Teilchen, Ausfällung und Flockung der Harn-Schutzkolloide entwickeln könnten.

Wir haben bei derartigen, lange Zeit liegenden Patienten nach einer Verminderung der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn zu suchen. Es wurden 22 Patienten untersucht. Davon zeigten 6 Patienten in ihren Harn-Kolloidkurven deutliche Veränderungen im Sinne einer Verminderung der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn. Die Untersuchungsmethodik war wiederum dieselbe wie bei allen anderen untersuchten Gruppen. Von diesen 22 Fällen zeigten 15 Fälle ein normales Verhalten. Interessant ist aber nun, daß bei weitem nicht alle die Fälle, die eine Verminderung der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn aufweisen, klinisch einen Anhalt für eine überstandene oder noch bestehende Harnkonkrementbildung boten. Bei diesen 6 Patienten waren nur in einem einzigen Falle Koliken und Erscheinungen aufgetreten, welche für eine ablaufende Konkrementbildungskrise sprechen konnten. Bei einem 7. Fall, bei welchem heftige Nieren- und Ureterkoliken auf der rechten Seite aufgetreten waren, war leider in der Zeit, in welcher der Urin zur Untersuchung gelangte, das spezifische Gewicht des Urines so niedrig, daß die Untersuchungsergebnisse nur schlecht verwertet werden konnten. Denn bei einem hyposthenischen Urin vom spezifischen Gewicht 1010 oder um 1010 herum ist keine besondere Schutzkolloidwirksamkeit zu erwarten. Wir haben in diesem Falle eine Kongorubinzahl von 40 % festgestellt, ein Wert, der bei dieser Urinkonzentration sicher nicht pathologisch ist. Wir möchten nun diese 6 Fälle mit einer von der Norm abweichenden kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn im einzelnen kurz schildern:

Fall 1: S., Horst, geboren am 12. 3. 1932. Stationär wegen einer Spondylitis tuberculosa des 1. und 2. Lendenwirbels seit 5. 7. 1952.

Im Urinsediment fanden sich wiederholt massenhaft Erythrozyten. Beim Röntgen wurde ein Nierenstein rechts verifiziert.

In der Kolloidkurve des Patienten fanden wir bei einem sehr hochkonzentrierten Urin mit einem spezifischen Gewicht um 1027 bis 1028 einen verhältnismäßig geringen Schutzkolloidgehalt von 20 %, in einem Falle sogar nur von 40 % Kongorubinzahl. Bei einem Vergleich mit einer normalen Kurve müßte man bei einer solchen Konzentration des Harnes mit einer Schutzkolloidzahl von 10 %, wenn nicht gar mit einer solchen von 5 % Kongorubin rechnen. Die Kolloid-Kurve des Patienten zeigt die Abbildung 8.



Fall 2: W., Karl, geboren am 16. 1. 1905

Seit 4. 2. 1954 wegen einer Spondylitis tuberculosa von Th 11 — L 2 stationär. Urinsediment o. B. Dennoch zeigte die Kolloidkurve einen ausgesprochenen Mangel an Harn-Schutzkolloiden. Die Kongorubinzahl lag bei 40 %, schließlich sogar bei 70 %, obgleich sich das spezifische Gewicht nur wenig änderte, und um 1020 herum pendelte. Während der Untersuchungsperiode von 14 Tagen fanden sich nur zwei normale Werte. Die Kolloid-Kurve des Patienten zeigt die Abbildung: 9.



Fall 3: S., Willi, geboren am 13. 9. 1930.

Seit dem 26. 2. 1954 wegen einer Spondylitis tuberculosa des 1. bis 2. Lendenwirbels stationär. Keine Beschwerden, Sediment o. B.,

In der Kolloidkurve des Patienten finden sich während der Untersuchungsperiode von 14 Tagen zwei, nur eintägige Schwankungen, bei denen der Schutzkolloidgehalt abgesunken ist, und bei einem spezifischen Gewicht von 1023 bis 1025 die kongorubinsol-schützende Qualität im Harn nur 40 % beträgt. Die Kolloidkurve des Patienten zeigt die Abbildung 10.



Fall 4: B., Edmund, geboren am 12. 8. 1939.

Seit dem 11. 6. 1954 wegen einer Spondylolisthesis des 5. Lendenwirbels stationär. Keine Beschwerden, Sediment o. B. Am Anfang der Untersuchungsperiode fand sich hier vom 2. bis 5. Tage eine gewisse Erniedrigung der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn. Dann bestand nochmals eine eintägige Schwankung am 8. Tage der Untersuchungsreihe. Sonst zeigte die Kurve immer ein normales Verhalten.

Die Kolloidkurve des Patienten siehe Abbildung 11.

**Fall 5: F., Rolf, geboren am 22. 6. 1927.**

Seit 22. 12. 1953 wegen einer Spondylitis tuberculosa des 11. bis 12. Brustwirbels stationär. Das Röntgenbild war völlig o. B. Keine Beschwerden, Sediment o. B.

Die Kolloidkurve zeigte kurze, ein bis zwei Tage dauernde Störungen der Relation von kongorubinsol-schützender Qualität zu spezifischem Gewicht, im Sinne eines Absinkens der kongorubinsol-schützenden Qualität bei einem spezifischen Gewicht des Harnes von 1020 auf 40 %.

Die Kolloid-Kurve des Patienten siehe Abbildung 12.



**Fall 6: F., Karlheinz, geboren am 17. 3. 1925.**

Seit 11. 2. 1954 wegen einer Spondylitis tuberculosa des 3. Lendenwirbels stationär. Keine Beschwerden, Sediment o. B.

In der Kolloidkurve fand sich bei einem ziemlich hyposthenischen Urin eine einmalige sichere Verminderung der kongorubinsol-schützenden Qualität auf 70 % und mehrere Schwankungen mit einem Absinken der kongorubinsol-schützenden Qualität auf 40%. Diese Werte erreichten aber noch nicht sicher den Bereich des Pathologischen, da das spezifische Gewicht des Urines an diesen Tagen recht niedrig war und um 1013 bis 1015 schwankte.

Die Kolloid-Kurve des Patienten zeigt die Abbildung 13.



Wir kommen also zu folgendem Ergebnis: Die bisherigen Untersuchungen lassen erkennen, daß normalerweise eine Beziehung zwischen der Menge der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn und dem spezifischen Gewicht des Harnes besteht, in dem Sinne, daß mit zunehmendem spezifischem Gewicht des Harnes die Menge an kongorubinsol-schützender Qualität im Harn ebenfalls zunimmt. Diese Zunahmen der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn drückt sich durch ein Abfallen der Kongorubin-Zahl aus.

Bei vier untersuchten pathologischen Fällen, bei welchen eine lange Harnsteinanamnese zu erheben war und bei denen vor allen Dingen die Neigung zu Harnsteinrezidiven auffällig war, fand sich in allen Fällen eine Störung der Relation zwischen der Menge an kongorubinsol-schützender Qualität im Harn und dem spezifischen Gewicht des Harnes in dem Sinne, daß an bestimmten Tagen oder über eine Periode von mehreren Tagen, die kongorubinsol-schützende Qualität mengenmäßig vermindert war, während das spezifische Gewicht des Harnes keine entsprechende Änderung zeigte.

Bei einer anderen Gruppe von Patienten mit Krankheitsbildern, bei welchen nach statistischen Erhebungen anderer Autoren in großem Umfange eine Harnsteinbildung auftritt, nämlich bei Patienten, welche auf Grund von entzündlichen oder traumatischen Prozessen der Wirbel oder entsprechenden Prozessen an den Skeletteilen der Extremitäten sich einer sehr langen Liegebehandlung unterziehen mußten, wurde bei der Untersuchung von 22 Fällen in 15 Fällen ein normales Verhalten der Kongorubin-Kurve im Harn gefunden. Bei sechs Patienten fand sich eine Störung der Relation zwischen der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn und dem spezifischen Gewicht des Harnes, wie wir sie bei der oben geschilderten Gruppe mit der sicheren Neigung zur Harnsteinbildung aufgefunden hatten. Es bestanden aber nur bei einem Patienten unter diesen sechs untersuchten Fällen Steinbeschwerden und wurden sicher Harnkonkremente nachgewiesen. Die anderen fünf Patienten waren bisher beschwerdefrei. Bei einem weiteren Patienten, der wegen einer subtrochanteren Osteotomie des linken Beines seit längerer Zeit bettlägerig ist, sollen ebenfalls kolikartige Schmerzzustände im rechten Unter- und Mittelbauch bestanden haben, welche auf eine Ureterkolik verdächtig waren. Es ließ sich während der Periode der Untersuchungen des Kolloidgehaltes im Harn jedoch kein von der Norm abweichender Befund erheben. Die genaue Bewertung des Untersuchungsergebnisses war allerdings beeinträchtigt, da immer ein sehr niedrig gestellter Urin von einem spezifischen Gewicht um 1010 herum zur Untersuchung kam, und dementsprechend sehr häufig eine Kolloidzahl von 40 % aufgefunden wurde (Abb. 14).

#### Rattenversuche:

Gewissermaßen als Anhang, als Ergänzung zu den am Menschen durchgeführten Untersuchungen, sollen im folgenden Abschnitt Untersuchungen beschrieben werden, die an einem „Steinbildungsmodell“ an der durch Sulfonamide ausgelösten Konkrementbildungskrise bei der Ratte durchgeführt worden sind. Durch hohe Cibazolgaben läßt sich nämlich die Ausscheidung von Kolloidkörperchen, von Mikro- und Sphärolithen bei der Ratte erreichen. Dieser Vorgang wird von der gegenwärtigen Anschauung in Parallele zu der Bildung der Steinkeime beim Menschen gesetzt. Auch beim Menschen sollen die späteren Makrokonkremente aus Sphäro- und Mikrolithen hervorgegangen sein.

Es wurde daher jeweils an drei Gruppen von je 5 Ratten das spezifische Gewicht und die Kongorubinzahl an zweistündlich abgenommenen Urinportionen bestimmt. Zunächst wurden die Tiere auf die normalen Verhältnisse untersucht. Am folgenden Tage wurde

darauf das Sulfathiazol verfüttert und die Bestimmungen erneut durchgeführt. Das Ergebnis wurde in der beigegeführten Kurve, Abb. 15, für eine Gruppe von fünf Tieren graphisch dargestellt. Es geht klar daraus hervor, daß unter der Einwirkung der Sulfonamide der Gehalt an kongorubinsol-schützender Qualität sinkt. Dies ist besonders auffällig an den Urinportionen, die ein reichliches Sediment von Sphäro- und Mikrolithen aufweisen, aber auch an anderen Portionen von klarem Urin zu erkennen. Das Absinken des Schutzkolloidgehaltes kann daher nicht allein durch den Verbrauch von Kolloid bei der Bildung der Mikrokonkremente hervorgerufen worden sein. Koch beschreibt, wie das als Kolloidkörperchen ausgefällte Kolloid zur Mikro- und Sphärolithenbildung verbraucht wird. Sondern es scheint die Ausscheidung von Schutzkolloid direkt gestört zu sein.

Die Bildung von Sphäro- und Mikrolithen läßt sich leider nicht im Reagenzglas bei der Verwendung von normalem Urin hervorrufen. Es wurde die Kongorubinzahl und das spezifische Gewicht eines Urines bestimmt, darauf ein acetyliertes Sulfathiazolpräparat bis zur Sättigung in der Wärme gelöst, und nach dem Erkalten und Auskristallisieren des Sulfonamides der Schutzkolloidgehalt und das spezifische Gewicht erneut bestimmt. Es fand sich kein erfaßbarer Unterschied. Die Auskristallisation von Acetylsulfathiazol, dem Endprodukt des Sulfa-Thiazols nach seiner Passage durch den Körper geschieht also ohne nennenswerte Beeinträchtigung des Urinschutzkolloidgehaltes.

Mit diesem Versuch läßt sich nicht entscheiden, ob die Verminderung des Gehaltes an kongorubinsol-schützender Qualität im Harn einer Ratte während einer Konkrementbildungskrise durch eine herabgesetzte Ausscheidung an Schutzkolloiden oder lediglich durch die Ausscheidung weniger wirksamer Kolloide hervorgerufen wird.

Es ist lediglich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen an den vier Patienten, bei denen es zur Bildung von Harnsteinen gekommen war, die herabgesetzte Schutzkolloidwirksamkeit des Urines nachzuweisen.

#### *Besprechung der Ergebnisse:*

*Lichtwitz* (37) hatte bereits dieselben Befunde erhoben, wie sie von uns bei den 62 normal bezeichneten Fällen gefunden worden sind. Auch er fand eine direkte Beziehung zwischen dem Schutzkolloidgehalt und dem spezifischen Gewicht des Urines. Trotzdem haben spätere Untersucher, die zum Teil mit sogar sehr ähnlichen Methoden arbeiten, gegenteilige Ergebnisse erhalten, *Ottenstein* (39), so daß es durchaus angebracht schien, die *Lichtwitzschen* Untersuchungen noch

einmal zu wiederholen. Im Gegensatz zu *Lichtwitz* wurden die jetzigen Untersuchungen nicht mit dem Goldsol-Test, sondern mit dem sehr ähnlichen Kongorubinsol-Test durchgeführt. Danach ließ sich eindeutig aussagen, daß bei normalen Individuen zu einem Urin von einer bestimmten Konzentration auch ein ganz bestimmter Gehalt an Schutzkolloid gehört. Dieser bestimmte Gehalt an Schutzkolloiden steigt mit zunehmender Konzentration des Urines an und fällt mit abnehmender Konzentration des Urines wieder ab. Außerdem läßt sich aussagen, daß die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen normalen Individuen nicht sehr groß sind. An Hand von über 600 Bestimmungen konnte für die Schutzkolloidzahl 20 % das spezifische Gewicht von 1017 als mittleres spezifisches Gewicht bestimmt werden. An Hand von über 200 Bestimmungen ermittelten wir für die Kongorubinzahl 10 % das mittlere spezifische Gewicht von 1023. Die Werte für Urine von einem niedrigeren spezifischen Gewicht als 1017 und einem höheren spezifischen Gewicht als 1028 sind nicht so sehr gesichert, da hier nur eine geringere Anzahl von Bestimmungen durchgeführt werden konnte. Diese normalen Befunde wurden im folgenden zu Grunde gelegt, um einen Vergleich mit Befunden anzustellen, welche bei vier Fällen von Harnsteinerkrankungen erhoben werden konnten. Es handelte sich dabei um drei ausgesuchte Fälle von rezidivierender Harnsteinbildung mit zum Teil über 20jährigen Anamnesen. Bei einem Fall bestanden erstmalig Ureterkonkremente. Es waren absichtlich diese vier Fälle untersucht worden, da bei diesen Fällen erwartet werden konnte, daß hier besonders typische Veränderungen auch im Schutzkolloidgehalt des Urines vorhanden sein müßten. Bei diesen Fällen fand sich eine ausgeprägte Schutzkolloidverminderung im Harn im Vergleich zu den normalen Verhältnissen, die entweder in Form einer kurzdauernden ein- oder zweitägigen Schwankung auftrat, oder aber auch über eine längere Periode von mehreren Tagen anhalten konnte. Wenn auch vier Fälle nicht ausreichend sind, um eine absolute Aussage über die Schutzkolloidverhältnisse im Harn bei Steinerkrankungen zu machen, so läßt sich dennoch bereits der Hinweis entnehmen, daß allem Anschein nach eine besondere Neigung zur Harnsteinbildung mit derartigen Störungen des Schutzkolloidgehaltes im Harn vergesellschaftet ist. Dabei sollen zunächst noch keine Aussagen darüber gemacht werden, welche Störung als primäre und welche als sekundäre anzusehen ist.

Die Methode zur Bestimmung des Schutzkolloidgehaltes im Harn mit Hilfe des Kongorubinsol-Testes ist verhältnismäßig einfach. Sie erfordert zwar eine gewisse Übung und ist etwas mit subjektiven Momenten belastet. Wenn aber die Bestimmung einer größeren Serie von Urinen regelmäßig von derselben Person durchgeführt wird,

eliminiert sich der individuelle Fehler ganz von selbst. Da die Methode auch nicht allzuviel Zeit erfordert, läßt sie sich im Rahmen einer Klinik für größere Reihenuntersuchungen, wie in dieser Arbeit gezeigt werden sollte, gut verwenden. Es fehlt bisher noch immer die Möglichkeit, bei Krankheitsfällen, bei welchen eine besondere Disposition zur Harnsteinbildung bekannt ist, rechtzeitig die ersten Anfänge der Harnsteinbildung aufzudecken. Wenn die Neigung zur Harnsteinbildung regelmäßig mit einer Verminderung des Schutzkolloidgehaltes im Harn einhergehen sollte, dann ließen sich mit einem einfachen Test zur Bestimmung des Schutzkolloidgehaltes im Harn nach Art des Kongorubin-Testes frühzeitig mit dieser Methode bereits diejenigen Patienten erfassen, bei welchen mit einer Harnsteinbildung gerechnet werden muß. Diese Frühdiagnose ist aber immer sehr wesentlich, denn auch im Falle der Harnsteinbildung oder des Harnsteinleidens hat es sich als bedeutend schwieriger herausgestellt, bereits vorhandene, Beschwerden verursachende Harnsteine zu entfernen, als durch eine entsprechende Prophylaxe ihre Bildung möglichst zu verhindern. Zu dem Kreis von Kranken, die besonders durch eine Harnsteinbildung gefährdet sind, gehören die verschiedenen orthopädischen Fälle, die eine lange Zeit in einer fixierten Lage zubringen müssen. Bei diesen sogenannten „langliegenden Patienten“ sollen bei bis zu 33 % der Fälle Harnkonkrementbildungen beobachtet worden sein. Bei Querschnittsgelähmten ist es sogar bekannt, daß eine häufige Todesursache dieser Patienten das schließlich nicht mehr zu beeinflussende Harnsteinleiden ist. Bei den von uns untersuchten 22 Fällen von lang liegenden Patienten waren 15 Patienten völlig beschwerdefrei und hatten auch einen normalen Urinbefund. Bei sechs Patienten fand sich eine mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der kongorubinsol-schützenden Qualität im Harn. Wie auch bei den vier mit Harnsteinen behafteten Patienten traten diese Störungen des Harn-Schutzkolloidgehaltes für kürzere oder auch längere Perioden auf, sie verhielten sich aber im übrigen völlig analog zu den Störungen der sicheren Steinträger. Trotzdem waren noch fünf von den genannten sechs Fällen bisher völlig beschwerdefrei. Nur bei einem Patienten waren bereits Steine abgegangen, dazu waren auch heftige Ureterkoliken aufgetreten. Außerdem hatte man bei diesem Patienten auch einen typischen Urinbefund mit einer Mikro-Hämaturie und schließlich sogar mit einer Makro-Hämaturie erheben können.

Man ersieht aus dem Ergebnis, daß bei diesen lang liegenden Patienten wesentlich häufiger als bei Patienten mit anderen Erkrankungen Störungen der Beziehung zwischen dem Schutzkolloidgehalt

und dem spezifischen Gewicht des Harnes auftreten. Eine Verminderung des Schutzkolloidgehaltes im Harn scheint aber noch wesentlich häufiger zu sein, als die eigentliche Konkrementbildung selbst und nicht immer scheint mit unbedingter Notwendigkeit auf eine Verminderung der Schutzkolloide im Harn die Konkrementbildung folgen zu müssen. Trotzdem läßt sich über diesen Punkt noch keine endgültige Aussage machen. Wie bei der Bewertung der Befunde, welche an den vier Patienten mit einer sicheren Harnsteinbildung erhoben werden konnten, so ist auch bei den lang liegenden Patienten das Untersuchungsmaterial viel zu klein, um beweisend zu sein.

Als Anhang der Arbeit war eine Untersuchung des Schutzkolloidgehaltes im Harn bei der Ratte während einer experimentell erzeugten Sulfonamid-Konkrementbildungskrise durchgeführt worden. Hier ließ sich an einem Beispiel zeigen, daß während der Konkrementbildungskrise tatsächlich eine Verminderung der Schutzkolloidwirksamkeit im Harn nachweisbar ist. Dieser Rattenversuch stützt daher die Vorstellung, daß gleichzeitig mit einer Konkrementbildung auch eine Schutzkolloidverminderung im Harn auftritt. Dabei ist nach den *in vitro*-Versuchen mit acetyliertem Sulfathiazol die Bildung von Sulfonamidkristallen ohne Einfluß auf den Gehalt an Schutzkolloidwirksamkeit in einem Krisenharn. Störungen des Ausscheidungsmechanismus und Veränderungen an den ausgeschiedenen Kolloiden lassen einen Teil der Kolloide als Kolloidkörperchen ausfallen. Die Kolloidkörperchen werden zur Bildung von Mikro-Konkrementen verbraucht. Diese Vorgänge reichen nicht aus, um die Verminderung an kongorubinsol-schützender Qualität im Harn der Ratten während einer durch Sulfonamide ausgelösten Konkrementbildungskrise zu erklären, da auch in Urinportionen, die frei von Sediment und völlig klar geblieben waren, die Schutzkolloidwirksamkeit herabgesetzt war.

## Literatur:

1. *Lichtwitz, L.*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **4**, 591 (1928). — 2. *Meckel v. Helmsbach*, zitiert nach L. Lichtwitz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **4**, 665 (1928). — 3. *Eriot Smith*, zitiert nach H. Nakano, Atlas der Harnsteine, Leipzig, Wien (1925). — 4. *Ebstein, W.*, Virchows Archiv **158**, 514 (1899). — 5. *Senator*, Nothnagels Handbuch **19**, 1, 465. — 6. *Suter*, Mohr-Staehelins Handbuch **3**, 2, 1795. — 7. *Hirsch*, Handbuch der hist. geograph. Pathologie **3**, Stuttgart (1886). — 8. *Nakano, H.*, Atlas der Harnsteine, Leipzig, Wien (1925). — 9. *Racjik*, Zentralblatt für Urologie **22**, 577 (1928). — 10. *Bokay*, Jahrbuch der Kinderheilkunde (1895). — 11. *Charkow*, zitiert nach Lichtwitz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **4**, 666 (1928). — 12. *Krüche*, Inaugural Dissertation, Jena (1879). — 13. *Ultzmann und Orth*, zitiert nach Lichtwitz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **4**, 674 (1928). — 14. *Posner*, Zentralblatt für Urologie **7**, 799 (1913). — 15. *Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie **6**, 1, 575 (1925). — 16. *Mörner, C. A. H.*, Scand. Archiv f. Physiologie, Berlin u. Leipzig **6**, 332 (1895). — 17. *Schade*, Münch. Med. Wschr. **3**, 77 (1909), 723 (1911). — 18. *Lichtwitz, L.*, Deutsche Med. Wschr. **36**, 704 (1910). — 19. *Peipers*, Münch. Med. Wschr. **531** (1894). — 20. *Ord*, Berliner Klin. Wschr. **25** (1878). — 21. *Sabbotini und Selvioli*, zitiert nach Lichtwitz, Handbuch der normalen und patholog. Physiologie **4**, 679 (1928). — 22. *Roberts und Posner*, zitiert nach Lichtwitz, Handbuch der normalen und patholog. Physiologie **4**, 679 (1928). — 23. *Landwehr*, Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie **8**, 122 (1883–1884). — 24. *Landwehr*, Zentralblatt für Med. Wissenschaften **369** (1885). — 25. *Baisch*, Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie **19**, 362 (1894). — 26. *Lemaire*, Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie **21**, 451 (1895–1896). — 27. *v. Alfthan*, Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harn, Helsingfors (1904). — 28. *Klemperer, G.*, 20. Kongreß für Innere Medizin **219** (1902). — 29. *Sasaki, Kumoji*, Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie **9**, 386 (1907). — 30. *Savare, M.*, Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie **9**, 401 (1907). — 31. *Ebbecke, U.*, Biochemische Zeitschrift **12**, 485 (1908). — 32. *Klemperer, G.*, Zentralblatt für klin. Medizin **44** (1902). — 33. *Eliacheff*, Memoires de la société de Biologie **9**, 3 (1891). — 34. *Gautier und Laborde*, zitiert nach Kumoji Sasaki, Beiträge zur chem. Physiologie u. Pathologie **9**, 386 (1907). — 35. *Zsigmondy, R.*, Zeitschrift für analytische Chemie **40**, 697 (1901). — 36. *Lichtwitz, L. und Rosenbach, O.*, Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie **61**, 193, 3457. — 37. *Lichtwitz, L.*, Hoppe-Seylers

Zeitschrift für physiologische Chemie **64**, 144 (1910). — 38. *Schemensky*, zitiert nach *Ottenstein*, Biochemische Zeitschrift **128**, 382 (1922). — 39. *Ottenstein, B.*, Biochemische Zeitschrift **128**, 382 (1922). — 40. *Lichtwitz, L.*, Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie **72**, 215 (1911). — 41. *Bechhold* und *Schemensky*, Biochemische Zeitschrift **105**, 4-6. — 42. *Pibram* und *Eigenberger*, Biochemische Zeitschrift **115**. — 43. *Joel, E.*, Zeitschrift für Urologie **16**, 124 (1922). — 44. *Koch, Fr. E.*, Zeitschrift für Urologie, Sonderheft (1949/50). — 45. *Schultheiß, Th.*, Zeitschrift für Urologie, Sonderheft (1949/50). — 46. *Lutz* und *Schugt*, Atlas der Mikroskopie der Harnsedimente, Stuttgart (1934). — 47. *Landsteiner* und *Quensel*, zitiert nach *Schultheiß*, Zeitschrift f. Urologie, Sonderheft (1949/50). — 48. *Hryntschak, Th.*, Z. urolog. Chir. **40**, 211, zitiert nach *Koch*, Zeitschrift f. Urologie, Sonderheft (1949/50). — 49. *Traube, I.*, *Skumburdis, K.* und *Goldberg, V.*, Münch. Med. Wschr. **79**, 1083 (1932). — 50. *Boshamer*, zitiert nach *Koch*, Zeitschrift für Urologie, Sonderheft (1949/50). — 51. *Voit, E.* und *Hirsch, H. H.*, **47**, 9 (1954). — 52. *Magnus, P.*, Monatszeitschrift für Unfallheilkunde und Versicherungsmedizin, 52. Jahrg., H. 2. — 53. *Lang, W.*, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose **111**, 5, 467 (1954). — 54. *Heusch, K.*, Zeitschrift für Urologie, Sonderheft (1949/50). — 55. *Ostwald, Wo.*, Kleines Praktikum der Kolloidchemie, Dresden und Leipzig (1943).

Die Abbildungen können bei Bedarf bei dem Verfasser (Helmuth W. Schmidt, Nauheim bei Groß-Gerau, Unter der Muschel 17), angefordert werden.

## Lebenslauf

*Ich, Helmuth Walther Schmidt, wurde am 31. 12. 1924 als Sohn des Reichsbahn-Inspektors Hugo Schmidt und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Bauer, zu Heldenbergen in Oberhessen geboren. Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Darmstadt besuchte ich daselbst von 1931 bis 1935 die Bessunger Knabenschule und trat Ostern 1935 in das Realgymnasium über. Nach Durchlaufen der 1.—8. Klasse ging ich mit der Reife ab und wurde im November 1942 zum Wehrdienst in der Luftwaffe einberufen. Hier verblieb ich bis Ende des Krieges.*

*Nach Absolvierung eines Sonderkursus erhielt ich am 19. 6. 1946 das Abitur. Am 30. 9. 1946 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt a. M., das ich mit dem Staatsexamen am 28. 1. 1954 abschloß.*





